E X P O S É

DES TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

du Dr. Fernand M E R C I E R

1930

E X P O S É

DES TITRES ET TRAVAUX SCIENTIFIQUES

du Dr. Fernand M E R C I E R

- TITRES UNIVERSITAIRES -

Licencié es sciences, Paris 1913 (Certificats d'études supérieures : Physiques, Chimiques et Naturelles ; - de Botanique ; - de Physiologie générale).

Docteur en médecine, Paris 1922.

Agrégé des Facultés de Médecine (Section de Pharmacologie), attaché à la Faculté de Médecine de Paris - Arrêté ministériel du 1er Février 1928.

- FONCTIONS UNIVERSITAIRES -

Novembre 1919 - Novembre 1922.- Préparateur-Chef du Laboratoire de Pharmacologie et Matière médicale de la Faculté de Médecine de Paris.

Novembre 1922 - Février 1928.- Préparateur des Travaux pratiques de Pharmacologie et Matière médicale de la Faculté de Médecine de Paris _ Chargé de conférences.

Novembre 1925 - Novembre 1926.- Chargé des fonctions de Chef des Travaux pratiques de Pharmacologie.

Février 1928 - Novembre 1928.- Agrégé _ Chef des Travaux pratiques de Pharmacologie et Matière médicale.

Novembre 1928 - 1930.- Agrégé, Chargé de cours de Pharmacologie et Matière médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

- TRAVAUX SCIENTIFIQUES -

1922. _ Etude pharmacodynamique de quelques homologues supérieurs de la théobromine. Thèse Doctorat en médecine Paris (1922) (Prix de thèse, Médaille d'argent).

1923. - Sur la toxicité d'un nouvel sel soluble de bismuth : un cacodylate de bismuth. Bull. Soc. Thérap. 4e série, t. 28 (1923)

- Sur l'éthylthéobromine (en collab. avec A. Landrin). Bull. Soc. Thérap. 4e série, t. 28 (1923) p. 83.

- Action pharmacodynamique du principe insecticide des fleurs de pyrèthre (en collab. avec J. Chevalier). C.R. Acad. Sciences, t. 176 (1923) p. 1847. Bull. Sc. Pharm. t. 30 (1923) p. 459.

- Sur la dose convulsivante et la dose mortelle (par la voie veineuse) de chlorhydrate de cocaîne chez le chien (en collab. avec A. Richaud). C.R. Soc. Biol. t. 89 (1923) p. 74.

1925. - Action de la spartéine sur l'appareil cardio-vasculaire du chien (en collab. avec L.J. Mercier). C.R. Soc. Biol. t. 93 (1925) p. 338 et p. 412.

- Action de la spartéine sur l'appareil cardio-accélérateur (en collab. avec L.J. Mercier). C.R. Soc. Biol. t. 93 (1925) p. 1468.

1926. - Action du violet cristallisé sur l'appareil cardio-vasculaire du chien (en collab. avec A. Alivisatos). C.R. Acad. Sciences, t. 182 (1926), p. 1642.

- Sur le mécanisme de la vaso-constriction provoquée par le violet cristallisé (en collab. avec A. Alivisatos). C.R. Soc. Biol., t. 95 (1926), p. 618.

1927. - Sur l'action vaso-constrictrice de l'hydrastine (en collab. avec Raymond Hamet). C.R. Acad. Sciences, t. 185 (1927), p. 363.

- Nouvelles observations sur l'action circulatoire de l'hydrastine (en collab. avec Raymond Hamet). C.R. Soc. Biol., t. 97 (1927), p. 1465.

- Action de l'hydrastine sur la respiration. C.R. Soc. Biol. t. 97 (1927), p. 1468.

- Influence de la spartéine sur l'action cardiaque de l'adrénaline : syncope adrénalino-spartéinique. C.R. Acad. Sciences t. 185 (1927), p. 1162.

- L'Adonis vernalis. Etude chimique et pharmacodynamique (en collab. avec L.J. Mercier). Mémoire de 73 pages, 35 figures, in Revue de Pharmacol. et Thérap. expér. t. 1 (1927) p. 1-73.

- Etude expérimentale des glycosides de l'Adonis vernalis (en collab. avec R. Lutembacher et L.J. Mercier). Revue de Pharm. et Thérap. expér. (1927), p. 87-96.

- Quelques nouveautés thérapeutiques. Journ. de Méd. et de Chir. pratiques, t. 98 (1927), p. 841-856.

1928. - Un nouvel anthelmintique vermicide (en collab. avec J. Chevalier). Bull. Soc. Thérap. 9e série, t. 33 (1928), p. 122-128

- Sur l'action cardio-vasculaire de l'acétylcholine chez le chien atropinisé (en collab. avec R. Hazard). C.R. Soc. Biol. t. 99 (1928), p. 696.

- L'hydrastis canadensis et l'hydrastine (en collab. avec Raymond Hamet). Le Progrès Médical (1928, N° 35), p. 1428-1432

- Sur les pyréthrines (en collab. avec J. Chevalier). Bull. Soc. Thérap. 9e série, t. 33 (1928), p. 222-224.

1929. - Sur un nouveau médicament des dysenteries et de la dysménorrhée : l'Uzara (en collab. avec Raymond Hamet). Bull. Médical 43e année (1929), p. 389-392.

- Les récentes acquisitions pharmacologiques et thérapeutiques dans le groupe des médicaments digitaliques de remplacement : scille, muguet, Adonis vernalis. Bull. Médical, 43e année (1929), p. 411-422.

- Cocaïne gauche et pseudococaïne droite : toxicité comparée et destruction différente par l'organisme animal (en collab. avec J. Régnier). C.R. Ac. des Sciences, t. 189 (1929), p. 872.

- Pseudococaïne droite et cocaïne gauche : essais comparés de rachianesthésie chez le chien (en collab. avec J. Régnier). C.R. Acad. Sciences, t. 189 (1929), p. 1321.

- Contribution à l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite (en collab. avec J. Régnier). Bull. Soc. Thérap. 10e série, t. 34 (1929), p. 254-264.

- Pseudococaïne droite et cocaïne gauche : essais comparés d'anesthésie générale sur les épinoches (en collab. avec G. Valette). C.R. Soc. Biol., t. 102 (1929), p. 1016.

1930. - Contribution à l'étude clinique du chlorhydrate de pseudococaïne droite : emploi de cette substance pour faciliter le sevrage des cocaïnomanes (en collab. avec Grouchmann). Comm. à la Soc. Thérap. Séance du 12 Février 1930.

- Propriétés pharmacologiques des isomères de la cocaïne. Etude particulière de la pseudococaïne droite (en collab. avec J. Régnier). Mémoire de 40 pages déposé au Bull. Sciences. Pharmacol. (sous presse).

TRAVAUX EN COURS

Etude pharmacodynamique de la spartéine et de ses dérivés (Thèse de Doctorat ès-Sciences.

L'Aubépine. Etude chimique et pharmacodynamique (Thèse de Doctorat en pharmacie).

Contribution à l'étude pharmacologique du Marrube blanc (en collab. avec L.J. Mercier).

Contribution à l'étude pharmacologique de la stovaine et de ses dérivés (en collab. avec J. Régnier).

OUVRAGES D'ENSEIGNEMENT

Manuel de Pharmacologie et Matière médicale. Bibliothèque de l'Infirmière, un volume de 260 pages (en collab. avec R. Clogne). E. Poinat, Ed. Paris, 1927.

I.-

RECHERCHES SUR LES DÉRIVÉS DE LA XANTHINE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE DE QUELQUES HOMOLOGUES SUPÉRIEURS DE LA THEOBROMINE

Thèse Doctorat en Médecine, Paris (1922) - Bull. Soc. Thérap. 4e série, t. 28 (1923), p. 83.

. . .

On admet généralement que l'activité physiologique et la toxicité dans une série de composés organiques homologues sont d'autant plus grandes que plus lourde est la masse de l'alcoyle substituant un des atomes d'hydrogène du corps de la série pris comme type.

Le fait paraît exact non seulement quand l'alcoyle remplace un des H de la chaîne carbonée, mais encore quand la substitution intéresse un azote basique.

C'est ainsi que dans la série de la pipéridine, la toxicité progresse de la pipéridine à la propylpipéridine ou cicutine.

Nous avons recherché quelles modifications d'ordre physiologique et toxique, un médicament comme la théobromine subit quand on remplace l'hydrogène de son azote en position (1) par un alcoyle : le méthyle, l'éthyle, le propyle ou l'allyle.

La théobromine, en adoptant la formule donnée par E. FISCHER, est le 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine.

Ses homologues créés respectivement en position (1) deviennent :

La 1 méthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou caféine.
La 1 éthyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou éthylthéobromine.
La 1 propyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou propylthéobromine.
La 1 allyl, 3,7 diméthyl, 2,6 dioxypurine ou allythéobromine.

- ETUDE PHYSIQUE ET CHIMIQUE -

Dans une première partie, nous avons fait une étude rapide de quelques propriétés physiques et chimiques de la théobromine et de ses homologues supérieurs.

Nous avons déterminé pour chaque dérivé xanthique étudié, d'une part sa solubilité dans l'eau froide, d'autre part sa solubilité dans une solution de benzoate de soude à 25 %, tous ces dérivés xanthiques donnant des combinaisons solubles avec les sels alcalins des acides aromatiques : benzoate et salicylate de sodium.

Les solubilités différentes de la théobromine et de ses homolo-

gues supérieurs dans l'eau et dans une solution aqueuse de benzoate de sodium, peuvent être résumées dans le tableau suivant (solubilités prises à la température de 15°).

Pour dissoudre, il faut :

1 partie de	Eau	Solut. Benzoate Na 25 %
Théobromine	1600	122
Caféine	75	6,6
Ethylthéobromine	35	5,9
Propylthéobromine ...	100	8
Allylthéobromine	200	11,5

L'examen du tableau précédent montre que les variations des solubilités s'effectuent parallèlement, que la substance soit dissoute dans l'eau ou dans une solution aqueuse de benzoate de sodium. Le plus soluble des dérivés xanthiques étudiés est l'éthylthéobromine, le moins soluble est la théobromine. Pour celle-ci, sa solubilité dans les solutions de benzoate ou de salicylate de soude est insuffisante pour permettre son étude par voie d'injection. Pour ces expériences, nous avons pris comme solvant le phosphate trisodique, une solution de 4 gr.22 de ce dernier sel dans 100 cc d'eau peut dissoudre 1 gr. de théobromine.

- ACTION GÉNÉRALE -

Sur la grenouille.-

Les homologues supérieurs de la théobromine provoquent lorsqu'on les injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux de la grenouille, des phénomènes analogues à ceux produits par la caféine : hyperexcitabilité reflexe, avec convulsions et spasmes tétaniques, phénomènes qui s'accompagnent de rigidité musculaire et de contracture. Les phénomènes convulsifs sont particulièrement intenses avec l'allylthéobromine, alors que l'éthylthéobromine et la propylthéobromine provoquent surtout de la contracture musculaire.

Sur les souris.-

Nous avons déterminé l'action générale de la théobromine et de ses dérivés par voie d'injections sous-cutanées. Comme sur la grenouille, ces diverses substances provoquent de l'hyperexcitabilité reflexe et des convulsions. Ces phénomènes sont très peu marqués avec la théobromine.

Sur les cobayes.-

Nous avons noté les phénomènes suivants : polypnée, tachycardie, contracture des pattes antérieures, hyperexcitabilité reflexe (très marquée sous l'influence de l'allylthéobromine) et si la dose est suffisante, convulsions cliniques et toniques.

Chez le chien.-

Mêmes phénomènes généraux que chez le cobaye.

TOXICITES COMPARÉES.-

On peut résumer, comme suit, les équivalents toxiques des homologues supérieurs de la théobromine étudiés :

1°/ Grenouilles (grenouilles vertes ou rousses, pesant de 25 à 30 gr.)
(Injections dans sacs lymphatiques dorsaux)

	Dose mortelle (en milligrammes)
Caféine	10 à 12
Ethylthéobromine	5 à 10
Propylthéobromine	7 ½ à 10
Allylthéobromine	3 à 5
Théobromine	20 à 25

2°/ Souris (Injections sous-cutanées).-

Substance injectée	Dose mortelle en centigrammes par kilo d'animal.
Caféine	22 à 25
Ethylthéobromine	12 à 15
Propylthéobromine	11 à 12
Allylthéobromine	10
Théobromine	plus de 40

3°/ Cobayes (Injections intrapéritonéales).-

Substance injectée	Dose mortelle en centigrammes par kilo d'animal.
Caféine	20 à 25
Ethylthéobromine	11,5 à 12
Propylthéobromine	9 à 10
Allylthéobromine	8 à 9
Théobromine :	
(injection sous-cutanée).	30 à 35
(ingestion)	45 à 50

ACTION SUR LES MUSCLES DU SQUELETTE.-

L'action des homologues supérieurs de la théobromine sur les muscles du squelette est analogue, à l'intensité près, à l'action de la caféine, et se traduit par de l'augmentation de l'excitabilité directe et réflexe, de la contracture, du tétanos suivi bientôt de la perte de l'excitomotricité. Ces phénomènes résultent d'une double action : l'une directe sur la fibre musculaire : augmentation de la contractilité aboutissant rapidement à la contracture ; l'autre indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux central, provoquant l'hyperexcitabilité réflexe et le tétanos, bientôt suivi de la perte de l'excitomotricité.

Au cours de ces expériences, nous avons constaté que de tous les homologues de la théobromine étudiés, l'allylthéobromine est la substance qui possède les propriétés convulsivantes et tétaniques les plus marquées.

La propylthéobromine, au contraire, est beaucoup moins convulsi-

vante, et au cours des nombreux tracés myographiques effectués avec cette substance, nous n'avons jamais obtenu de courbe de tétanos, ni spontané, ni lors des excitations électriques.

L'éthylthéobromine agit comme la caféine.

Quant à la théobromine, son action sur les muscles striés est beaucoup moins intense que celle de ses homologues, mais elle existe néanmoins et se traduit par l'augmentation de l'excitabilité directe et réflexe (apparition de la contraction réflexe) et la contracture.

Toutes ces substances possèdent, comme la caféine, une action locale, directe, sur la fibre musculaire ; par application d'une solution aqueuse de ces dérivés sur le gastro-crémien, on peut constater un raccourcissement du muscle qui prend une coloration blanc nacrée, devient inexcitable et comparable à un muscle rigidifié par la chaleur. Cette action locale est plus marquée avec la propylthéobromine et l'éthylthéobromine qu'avec l'allylthéobromine.

Si nous résumons, sous forme de tableau, les doses "optima" nécessaires pour provoquer les modifications caractéristiques de l'action de ces dérivés xanthiques sur les muscles striés chez la grenouille, nous obtenons les chiffres suivants :

Théobromine	20	à	25	milligrammes
Caféine	10	à	15	,,
Ethylthéobromine	5	à	10	,,
Propylthéobromine	7,5	à	10	,,
Allylthéobromine	3	à	5	,,

ACTION SUR LE COEUR ET LA CIRCULATION.-

Chez les grenouilles nous avons constaté, sous l'influence des divers homologues de la théobromine, des modifications cardiaques constantes, analogues à celles provoquées par la caféine : diminution de la fréquence des contractions cardiaques, avec augmentation de leur amplitude, puis diminution de l'amplitude des contractions et arrêt du coeur en contracture.

Chez les animaux à sang chaud, les modifications produites sur les contractions cardiaques et la pression artérielle du chien chloralosé, ont été identiques, quel que soit le dérivé de la théobromine expérimenté. De suite après l'injection d'une dose de 0 gr.01 à 0 gr.02 d'un homologue supérieur de la théobromine, on voit survenir un abaissement considérable de la pression artérielle (cet abaissement est beaucoup moins marqué lorsque la substance est injectée lentement) ; en même temps se produit une accélération considérable des contractions cardiaques. Puis la pression remonte, pour atteindre et même dépasser légèrement le niveau qu'elle avait avant l'injection. Si on injecte de nouvelles doses, l'accélération cardiaque croît considérablement, en même temps le coeur se fatigue, l'amplitude des contractions diminue, la pression artérielle baisse graduellement et présente de grandes oscillations ; des secousses convulsives, puis

peut voir la pression après une légère élévation coïncidant avec une période de convulsions subintrantes, tomber brusquement à zéro, par arrêt du coeur.

Les homologues supérieurs de la théobromine produisent également des modifications profondes des mouvements respiratoires qui sont considérablement augmentés de fréquence et dont l'amplitude est accrue, phénomènes qui se traduisent à dose toxique, par une polypnée considérable et un état dyspnéique coïncidant avec les phénomènes convulsifs.

CONCLUSIONS.-

Dans la série de la xanthine, la toxicité des homologues de la théobromine augmente à mesure que s'élève le poids moléculaire de l'alcoyle substituant l'hydrogène de l'azote en position. (1)

L'allylthéobromine, dérivé éthylénique correspondant à la propylthéobromine, est légèrement plus toxique que cette dernière substance, et sa toxicité pour les divers animaux de laboratoire est 2 fois 1/2 à 3 fois plus élevée que celle de la caféine.

L'éthylthéobromine est environ 2 fois plus toxique que la caféine.

Les modifications produites sur les muscles du squelette, sur le coeur et la circulation par les homologues de la théobromine étudiés, sont analogues à celles que provoque la caféine. L'intensité des modifications d'ordre physiologique que ces substances impriment à l'organisme animal, croît avec leur poids moléculaire.

Parmi ces dérivés, l'allylthéobromine possède les propriétés convulsivantes et tétanisantes les plus marquées. Ce fait résulte peut-être de l'introduction dans sa molécule, du radical non saturé allyle.

Quant à l'action physiologique de la théobromine, elle est comparable à celle de ses homologues. Nous avons constaté que la solubilisation de la théobromine accroît la toxicité de cette substance et fait apparaître des effets secondaires caféiniques sur le système nerveux, les muscles, le coeur et les vaisseaux.

II.-

RECHERCHES SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DES PRINCIPES ACTIFS EXTRAITS DES FLEURS DE PYRÈTHRE

===================

C.R. Acad. Sciences, t. 176 (1923), p. 1847 ; - Bull. Sc. Pharmacol. t. 30 (1923) p. 459 ; - Bull. Soc. Thérap. 9e série, t. 33 (1928), p. 122-128 et p. 222-224.

Le "Chrysanthemum cinerariaefolium". Pyrèthre insecticide renfer-

me dans toutes ses parties, mais spécialement dans ses fleurs des principes actifs, toxiques pour les animaux inférieurs qui ont fait jusqu'ici utiliser cette plante comme insecticide.

Dans une première série d'expériences en 1923, nous avons, en collaboration avec le Dr. J. CHEVALIER, étudié l'action pharmacodynamique d'un extrait purifié de fleurs de pyrèthre chez la grenouille. Cet extrait, soit injecté dans les sacs lymphatiques dorsaux, soit ajouté à l'eau dans laquelle baigne l'animal, produit des phénomènes convulsifs suivis bientôt de paralysie. L'étude particulière de la contraction du muscle gastro-cnémien de grenouille nous a montré que l'extrait de pyrèthre provoque sur ce muscle des modifications analogues à celles que l'on constate dans l'intoxication par la vératrine : augmentation du temps de latence, augmentation de l'amplitude de la contraction, décontraction lente et prolongée, en plusieurs temps, puis paralysie par curarisation.

Depuis nos expériences de 1923, les recherches de STAUNDIGER et RUZICKA ont permis d'élucider la nature des principes toxiques du pyrèthre insecticide, ce sont les Pyréthrines I et II. Nous avons repris l'étude de ces pyréthrines soit seules, soit surtout telles qu'elles se trouvent dans la plante, soit encore à l'état hémisynthétiques, les éthers étant reconstitués après extraction et purification de leurs constituants.

Les pyréthrines sont peu toxiques pour les animaux à sang chaud, et chez ceux-ci il faut employer les injections intraveineuses pour déterminer des accidents toxiques, par cette voie 2 mgr. de pyréthrines par kilog provoquent chez le chien des convulsions cliniques très violentes, mais peu durables ; il faut atteindre la dose de 6 à 7 mgr. par kilog pour provoquer la mort par paralysie respiratoire. Par voie sous-cutanée ou gastrique, on ne provoque, même avec de très fortes doses, aucun phénomène appréciable.

La toxicité des pyréthrines est par contre considérable chez les animaux à sang froid et elle s'accroît à mesure qu'on s'abaisse dans la série animale.

Chez les poissons, les pyréthrines sont très toxiques. C'est ainsi que les épinoches meurent rapidement dans une solution contenant 2/10e de milligramme de pyréthrines dans 200 cc d'eau après avoir présenté les phénomènes suivants : perte de l'équilibre, convulsions, troubles respiratoires, paralysie.

Les animaux inférieurs : insectes et vers sont encore plus sensibles à l'action des pyréthrines.

Nous avons étudié plus spécialement l'action toxique des pyréthrines sur les vers et nous avons pu constater que chez ceux-ci, on voyait avec des dilutions étendues se produire des troubles de la motilité, des mouvements incoordonnés, parfois même convulsifs, auxquels succédaient la paralysie et la mort.

Nous avons constaté ces phénomènes sur la sangsue officinale, sur les lombrics, sur des ascaris du porc non seulement extraits de l'in-

testin, mais dans l'intestin même, sur des taenias. Les essais expérimentaux favorables et l'inocuité des pyréthrines administrés par voie gastrique chez les animaux à sang chaud nous on conduit à faire essayer ces corps comme anthelmintiques en médecine humaine et en médecine vétérinaire. Les observations cliniques recueillies montrent que les résultats varient suivant le parasits intestinal : toujours favorables dans le traitsment des ascaris, ils se montrent inconstants dans les cas de taenias ou d'oxyures. Les doses, variables suivant les parasites, pourront être fixées définitivement lorsqu'un nombre assez grand d'observations aura été recueilli.

III.-

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES SUR LA SPARTÉINE

C.R. Soc. Biol. t. 93 (1925), p. 338, p. 412 et p. 1468. - C.R. Acad. Sciences, t. 185 (1927), p. 1162.

Depuis les travaux de LABORDE, la spartéine a fait l'objet de très nombreuses recherches physiologiques, recherches au cours desquelles se sont manifestées entre les expérimentateurs de nombreuses divergences quant à l'interprétation de l'action physiologique de ce médicament, les uns le considérant comme un toni-cardiaque, les autres au contraire comme un dépresseur du coeur.

Dans une première série de recherches, nous avons, en collaboration avec le Dr. L.J. MERCIER repris l'étude de l'action de la spartéine sur l'appareil cardio-vasculaire du chien. Chez cet animal, nous avons constaté que par voie intra-veineuse, le sulfate de spartéine, aux doses de 5 milligrammes à 10 milligrammes par kilog d'animal, provoque un ralentissement marqué du rythme cardiaque coïncidant avec une augmentation de l'amplitude des contractions de l'oreillette et du ventricule sur le coeur "in situ", et une légère élévation des pieds diastoliques du tracé ventriculaire, indiquant une augmentation du tonus du myocarde. Si avant l'injection le rythme cardiaque de l'animal était irrégulier, la spartéine provoquait une régularisation parfaite de ce rythme.

Sous l'influence de ces doses de 5 à 10 milligrammes de spartéine, l'excitabilité électrique du pneumogastrique diminue. L'excitation électrique de ce nerf ne provoque plus l'arrêt cardiaque lorsque la dose de sulfate de spartéine injectée atteint et dépasse 20 milligrammes par kilog.

La constatation de cette inexcitabilité du pneumogastrique (déjà signalée par de nombreux expérimentateurs : FICK, LANGLOIS et MAURANGE, MASIUS) coïncidant avec une bradycardie marquée, et d'autre part le fait que cette bradycardie spartéinique survient après injection préalable d'atropine ou de nicotine, nous a conduits à rechercher l'influence de la spartéine sur l'excitabilité des nerfs cardio accélérateurs

De nos expériences, il résulte que le sulfate de spartéine aux doses de 20 milligrammes et plus par kilog supprime objectivement l'excitabilité des nerfs cardio-accélérateurs.

La spartéine aux doses signalées plus haut semble donc soustraire le coeur à l'action de son système nerveux extrinsèque. Aux doses plus faibles : 5 mgr. à 10 mgr. p. k., elle diminue de façon notable cette action nerveuse extra-cardiaque.

Cette action de la spartéine sur le système nerveux extra-cardiaque nous a conduits à rechercher l'influence de cette substance sur l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline, et nous avons constaté que chez le chien spartéiné, l'injection intra-veineuse d'adrénaline provoque fréquemment une syncope cardiaque définitive.

L'étude de cette syncope adrénalino-spartéinique nous a montré : qu'elle ne produit que lorsque la dose de sulfate de spartéine injectée dépasse 25 milligrammes par kilog ; qu'elle n'est pas constante (1 fois sur 2 environ), qu'elle est due à la fibrillation ventriculaire qui résulte probablement d'une sensibilisation du muscle cardiaque à l'action toxique de l'adrénaline.

Depuis notre dernière publication sur la syncope adrénalino-spartéinique, nous avons poursuivi nos recherches sur l'action physiologique de la spartéine, non seulement sur l'appareil cardio-vasculaire, mais aussi sur le système nerveux central, les nerfs périphériques, les muscles lisses et striés. Dans le même ordre d'idée nous avons entrepris l'étude physiologique de quelques dérivés de la spartéine : isospartéine, oxyspartéine. Ces recherches inédites, non encore terminées seront groupées dans un travail de pharmacodynamie comparée que nous présenterons comme thèse de Doctorat ès Sciences.

IV.-

RECHERCHES SUR L'ACTION CARDIO-VASCULAIRE EXPÉRIMENTALE DU VIOLET CRISTALLISÉ

C.R. Acad. Sciences, t. 182 (1926), p. 1642. - C.R. Soc. Biol. t. 95, (1926), p. 618.

L'action physiologique et toxique du violet de méthyle sur les animaux à sang froid et à sang chaud a fait l'objet de recherches dont les résultats n'ont pas toujours été concordants quant à l'interrrétation qu'on ont donnée les divers expérimentateurs. La constatation d'une fixation élective de ce colorant par le muscle cardiaque, signalée par FUHNER, fixation qui, d'après PIETRKOWSKI s'accompagne d'une imprégnation de la fibre mvocardique comparable à celle que produit la strophantine, nous a conduits, en collaboration avec A. ALIVISATOS, à reprendre l'étude de l'action du violet cristallisé

(chlorure d'hexaméthylpararosaniline) sur l'appareil cardio-vasculaire du chien.

Chez cet animal, nous avons constaté que le violet cristallisé, injecté par voie intra-veineuse aux doses de 4 mgr. à 10 mgr. par kilog, agit sur le coeur à la manière des digitaliques en augmentant le tonus et la contractilité du myocarde. On note en même temps une action stimulante sur le pneumogastrique et une vaso-constriction énergique, se traduisant par une hypertension artérielle coïncidant avec la chute du tracé pléthysmographique rénal.

La recherche du mécanisme de cette vaso-constriction nous a montré qu'elle était d'origine périphérique. Elle ne semble pas due à une excitation des terminaisons du sympathique, car elle se produit encore, et avec la même intensité chez l'animal ayant reçu une injection de yohimbine. Nous pensons que cette vaso-constriction est le résultat d'une action irritante directe du violet cristallisé sur les fibres musculaires des vaisseaux.

L'étude expérimentale du leuco dérivé du violet cristallisé, nous a montré que cette substance ne provoquait aucune des modifications cardio-vasculaires que nous avions constatées sous l'influence du colorant correspondant.

V.-

RECHERCHES SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DE L'HYDRASTINE

C.R. Acad. Sciences, t. 185 (1927), p. 363. - C.R. Soc. Biol., t. 97 (1927), p. 1465 et p. 1468. - Progrès Médical (1928), p. 1428-1432.

L'action hypertensive et vaso-constrictrice de l'hydrastine aux doses de 1 mgr. à 2 mgr. par kilog d'animal, constatée par différents expérimentateurs : FELLNER, FALCK, PIO MARFORI, etc... ayant été contestée par d'autres pharmacologues, nous avons, en collaboration avec M. RAYMOND-HAMET, repris l'étude de l'action cardio-vasculaire de cette drogue chez le chien et essayé d'en dégager les modalités et le mécanisme.

Chez l'animal chloralosé, nous avons constaté qu'en injection intra-veineuse poussée rapidement, l'hydrastine aux doses de 1 mgr. à 2 mgr. provoque toujours un abaissement de la pression artérielle. Si l'injection est faite lentement ou si l'hydrastine est introduite par perfusion lente dans la veine fémorale, on n'observe plus d'hypotension. Il en est de même si l'hydrastine est injectée par voie sous-cutanée, dans ce dernier cas on peut même observer quelque temps après l'injection, une hypertension légère. Cette hypertension est très nette lorsqu'on injecte l'hydrastine par voie veineuse à

des chiens curarisés, ou non, soumis à l'action anesthésique du chloralose, chiens chez lesquels on a libéré la carotide sous anesthésie locale.

Des résultats de nos expériences, nous avons tiré les conclusions suivantes : aux doses faibles, l'hydrastine semble exciter les centres vaso-moteurs et provoque ainsi de l'hypertension et de la vaso-constriction d'origine centrale. Cette excitation des centres vaso-moteurs est très diminuée, sinon complètement supprimée lorsque l'animal est anesthésié par le chloralose. A cette diminution de l'excitation vaso-motrice centrale vient s'ajouter l'abaissement de pression, probablement d'origine cardiaque qui survient lorsqu'on introduit rapidement l'hydrastine dans le torrent circulatoire. A doses fortes, l'hydrastine paralyse les centres vaso-moteurs et provoque toujours de l'hypotension artérielle.

Sur les mouvements respiratoires, nous avons également enregistré des modifications différentes suivant la voie d'introduction de l'hydrastine. L'injection intra-veineuse rapide s'accompagne de polypnée avec augmentation de l'amplitude des respirations. Au contraire par perfusion lente ou par voie sous-cutanée l'hydrastine exerce une action sédative sur la respiration avec ralentissement du rythme et diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. La constatation de ces faits expérimentaux semble justifier l'emploi de cette drogue par certains cliniciens, dans le traitement des hémoptysies.

VI.-

L'ADONIS VERNALIS

ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE

Revue de Pharmacol. et Thérap. expér., t. 1 (1927), p. 1-73. Ibid p. 87-96.

Depuis les travaux de CERVELLO qui, le premier, isola de l'Adonis vernalis un principe actif amorphe, de nature glucosidique, qu'il dénomma adonidine et auquel il reconnut des propriétés comparables à celles de la digitaline, de nombreuses recherches chimiques, physiologiques ou thérapeutiques furent effectuées sur l'Adonis vernalis et l'adonidine. Les résultats obtenus par les divers expérimentateurs furent souvent discordants, voire même paradoxaux. De telle sorte que l'Adonis vernalis et son glucoside, vantés par les uns : HENNETON, HENRIJEAN, LEMOINE, etc..., décriés par les autres : ROCH et WIKI, n'étaient que très rarement employés en thérapeutique vu l'inconstance de leurs effets cliniques. Cette variabilité dans l'activité médicamenteuse s'expliquait soit par la richesse plus ou moins grande en principes actifs des préparations galéniques d'Adonis vernalis utilisées, soit quand on prescrivait l'adonidine, par la quantité variable d'impuretés que ce glucoside pouvait contenir.

En effet, les divers chimistes qui avaient essayé de préparer l'adonidine par des méthodes d'extraction semblables ou différentes, n'avaient pas toujours obtenu des produits de même activité. C'est ainsi que MORDAGNE avait obtenu un produit beaucoup plus impur que celui de CERVELLO. FUCKELMANN avait même montré en 1911 que l'adonidine du commerce était un mélange en proportions variables de deux substances d'activité cardiaque différente : l'acide adonidiqus et l'adonidine neutre. Mais les produits isolés par FUCKELMANN étaient encore beaucoup plus impurs que l'adonidine de CERVELLO. Dans ces conditions, il nous a semblé nécessaire d'entreprendre à nouveau l'extraction st la caractérisation des principes actifs de l'Adonis vernalis. Après de longues et minutieuses recherches, effectuées en collaboration avec notre frère le Dr. L.J. MERCIER, nous avons pu extraire deux substances très différentes par leur pureté et leurs propriétés des corps antérieurement isolés de l'Adonis vernalis, substances nouvelles dont nous avons effectué l'étude pharmacodynamique.

- ÉTUDE CHIMIQUE -

La méthode d'extraction qus nous avons finalement adoptée peut être résumée de la façon suivante :

Extraction de la drogue Adonis par l'alcool à 50°, concentration des extraits dans le vide, puis addition de 50 fois leur volume d'eau distillée.

A cette solution très faiblement alcoolique, on ajoute du sulfate d'ammoniaque jusqu'à saturation. On a ainsi un volumineux précipité qui contient la totalité des principes actifs de l'Adonis. On lave le précipité à l'éther, puis on le dissout dans l'acétate d'éthyle.

La solution dans l'acétate d'éthyle est traitée à plusieurs reprises par son volume d'eau distillée, celle-ci entraîne une substance physiologiquement active, tandis que dans le solvant organique reste une autre substance également active.

Nous avons pu ainsi extraire de l'Adonis vernalis deux substances actives :

1°/ Une substance très soluble dans l'eau et dans les solutions acides faibles, soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme, insoluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole ;

2°/ Une substance pratiquement insoluble dans l'eau, insoluble dans les solutions acides faibles, soluble dans les solutions alcalines, soluble dans l'alcool, soluble dans le chloroforme, peu soluble dans l'éther, insoluble dans l'éther de pétrole.

Ces deux substances sont de nature glucosidique, elles réduisent la liqueur de Fehling après ébullition en présence d'un acide étendu ; - elles dévient le plan de polarisation après hydrolyse.

De plus, les deux glucosides que nous avons extraits de l'Adonis

comme caractéristiques des glucosides digitaliques possédant une chaine fermée lactonique non saturée. Les glucosides adonidiques possèdent des réactions de coloration permettant de les différentier facilement, leur activité cardio-toxique, mesurée sur la grenouille par la méthode de HOUGHTON, nous a donné des chiffres constants pour chacun d'eux, ce qui nous permet de penser que leur purification est à peu près parfaite et que bien que non encore obtenus à l'état cristallisé, on peut les considérer comme des entités chimiques.

Pour toutes ces raisons et pour empêcher la confusion entre les principes actifs antérieurement isolés de l'Adonis vernalis, et les nouveaux glucosides que nous avons extraits de cette drogue, nous avons dénommé adonidoside le glucoside soluble dans l'eau, donnant avec SO^4H^2 concentré une coloration rouge intense, avec HCl concentré une coloration jaune orangé faible, ayant une activité cardio-toxique d'environ 400.000 unités grenouille par gramme ; -

et adonivernoside, le glucoside insoluble dans l'eau, donnant avec SO^4H^2 concentré une coloration brun rougeâtre, avec HCl concentré une coloration rouge violet, ayant une activité cardio-toxique d'environ 180.000 unités grenouille par gramme.

Nous avons pu extraire également ces deux glucosides des adonidines du commerce qui sont un mélange en proportions très variables de ces deux glucosides avec leurs produits de décomposition, ce qui explique les grandes différences constatées dans leur activité cardiaque.

- ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE -

A/ ACTION GÉNÉRALE ET TOXICITÉ.-

Chez la grenouille, nous avons déterminé la toxicité des glucosides adonidiques par la méthode de Houghton, l'unité grenouille (U.G.) étant la dose qui tue 1 gr. de grenouille par arrêt systolique du coeur dans un laps de temps d'au moins 4 heures.

Dans ces conditions, l'adonidoside a une activité cardio-toxique de 400.000 à 420.000 U.G par gramme ; l'adonivernoside : 160.000 à 180.000 U.G par gramme.

Sur les animaux à sang chaud, les glucosides de l'adonis présentent des toxicités que l'on peut ainsi résumer :

	Voie	Dose minima toujours mortelle	
Lapin	intra-veineuse	Adonidoside ...	1 mgr. par k.
		Adonivernoside.	2 mgr. par k.
	sous-cutanée	Adonidoside ...	3 mgr. par k.
		Adonivernoside.	5 mgr. par k.
		Dose mortelle :	
Cobaye	intrapéritonéale	Adonidoside ...	3 à 4 mgr. par k.
		Adonivernoside.	5 à 7 mgr. par k.

	Voie	Dose minima toujours mortelle :
Chien	intra-veineuse	Adonidoside .... 0 mgr.5 p. k. Adonivernoside.. 1 mgr.25 p.k.

Comme symptômes généraux produits par les glucosides de l'Adonis chez les animaux à sang chaud, non anesthésiés (lapins et cobayes), on note un effet sédatif, surtout marqué pour l'adonivernoside, des troubles respiratoires : ralentissement marqué et gêne de la respiration, du hoquet, de la paraplégie, et la mort survient très souvent par arrêt respiratoire, quelquefois par arrêt cardiaque primitif.

Ces deux glucosides adonidiques n'exercent aucune action hémolytique ni "in vivo", ni "in vitro".

B.- ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.-

Les deux glucosides de l'Adonis vernalis exercent une action sédative sur l'écorce cérébrale et le bulbe. Cet effet spasmolytique est surtout marqué pour l'adonivernoside.

C'est ainsi que ce glucoside peut empêcher les convulsions produites par la cocaïne chez les cobayes et atténuer celles provoquées par le camphre. Il est probable que l'adonivernoside représente dans l'Adonis vernalis l'élément neuro-sédatif qui a fait utiliser cette drogue avec succès dans le traitement de l'épilepsie.

C.- ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE.-

Nos recherches sur les modifications cardio-vasculaires produites par les glucosides adonidiques, ont été effectuées sur les animaux à sang froid et à sang chaud.

1°/ Action sur le coeur isolé de la grenouille.-

Nous avons employé la technique de STRAUB. Les deux glucosides adonidiques en solution à des titres variant de 1/20.000 à 1/80.000 produisent en 8 à 10 minutes l'arrêt du coeur en systole, par contracture du ventricule, comme les glucosides digitaliques. Cette contracture systolique est précédée d'une phase d'augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques. L'arrêt systolique est réversible, sauf pour les solutions fortes (1/20.000) ; toutes choses égales d'ailleurs, l'adonidoside est plus facilement lavable que l'adonivernoside.

2°/ Action sur le coeur de la grenouille "in situ".-

Les glucosides de l'Adonis provoquent des phénomènes comparables à ceux obtenus sur le coeur isolé : augmentation de l'amplitude aboutissant à l'arrêt systolique en contracture. On peut noter en plus de l'arythmie et une bradycardie pneumogastrique, surtout marquée avec l'adonivernoside.

3°/ Action sur la pression artérielle et le coeur "in situ" chez le chien.-

Les glucosides de l'Adonis provoquent chez le chien des modifications cardio-vasculaires tout à fait comparables à celles que produisent les glucosides digitaliques : digitaline et ouabaïne.

L'adonidoside et l'adonivernoside agissent dans le même sens sur le coeur et l'appareil vasculaire de l'animal sain :

1°/ Les petites doses (correspondant pour chaque glucoside à 40 U.G environ par kilog d'animal) ont une action inotrope positive, traduisant l'augmentation de la contractilité du myocarde. L'intensité de cette action est plus grande avec l'adonidoside.

2°/ Les doses moyennes (80 U.G environ par kilog d'animal) se caractérisent par une action inotrope positive de même origine et par une action chronotrope négative. Cette bradycardie est d'origine vagale, elle ne survient pas sur le chien atropiné. Elle est dûe : d'une part à une sensibilisation des terminaisons intracardiaques du vague par les glucosides de l'Adonis, - d'autre part à l'excitation réflexe du centre pneumogastrique destinée à contre-balancer l'hypertension qui résulte de la vaso-constriction provoquée par l'injection des doses moyennes des 2 glucosides. Cette vaso-constriction peut être démasquée par l'injection préalable d'atropine, la chute graduelle du tracé rénal est alors marquée et coïncide avec l'élévation de la pression artérielle. L'adonidoside est plus vaso-constricteur et par suite plus hypertenseur que l'adonivernoside, aussi la bradycardie réflexe est-elle plus marquée avec l'adonidoside qu'avec l'adonivernoside.

3°/ Les doses subtoxiques et toxiques (120 à 200 U.G par kilog) provoquent dès le début de leur action les phénomènes ci-dessus mentionnés comme caractérisant l'action des doses moyennes : augmentation de l'amplitude et bradycardie.

Mais bientôt apparaissent des actions dromotrope négative et bathmotrope positive. Ce ralentissement de la conduction dans le tronc et dans les branches du faisceau de His, et cette exaltation de l'activité des centres hétérotopes provoquent des troubles caractéristiques du rythme cardiaque consistant en : blocs auriculaires et ventriculaires alternés ou simultanés avec pauses diastoliques prolongées (arrêts dans la production desquels l'hyperexcitabilité vagale joue un rôle prédominant) puis l'hyperexcitabilité des centres hétérotopes devenant à son tour prédominante, on observe de la tachysystolie avec pseudo-dissociation auriculo-ventriculaire, rythme $\frac{\text{oreillette } 2}{\text{ventricule } 3}$, l'oreillette fibrille bientôt et la mort survient, la fibrillation ventriculaire précédant l'arrêt cardiaque définitif.

4°/ Action sur l'électrocardiogramme du lapin.-

Il nous a semblé intéressant d'étudier par la méthode électrocardiographique les modifications produites par les nouveaux gluco-

sides de l'Adonis vernalis sur l'excitabilité et la conductibilité du coeur du lapin. Nous avons effectué ces recherches en collaboration avec le Dr. R. LUTEMBACHER. Nous n'avons pas noté de modifications nettes du tracé électrocardiographique sous l'influence des petites doses d'adonidoside et d'adonivernoside.

Les doses fortes au contraire provoquent les modifications suivantes : crise de tachycardie paroxystique avec troubles de conduction dans le tronc (allongement de l'espace P.R.) et dans les branches du faisceau de His (flèches déformées et négatives). Ces troubles, si la dose injectée n'est pas mortelle, disparaissent assez rapidement, au bout de 30 à 40 minutes on observe la reprise du rythme sinusal. Ces modifications électrocardiographiques expérimentales obtenues avec des doses subtoxiques des glucosides adonidiques sont en tous points comparables à celles produites par la digitaline et l'ouabaïne.

D.- ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.-

Les modifications respiratoires produites chez le chien par les glucosides de l'Adonis sont assez complexes.

L'adonidoside semble se comporter comme un stimulant du centre respiratoire, il provoque l'augmentation de l'amplitude, et parfois même l'accélération du rythme des mouvements respiratoires, accélération qui est le plus souvent masquée, et même contre-balancée par une bradypnée réflexe résultant de l'excitation du centre pneumogastrique pendant la phase de bradycardie réflexe.

L'adonivernoside, qui exerce sur le système nerveux central et en particulier sur l'écorce cérébrale une action sédative marquée, provoque toujours un ralentissement notable du rythme respiratoire, rythme ralenti qui coïncide néanmoins avec une augmentation de l'amplitude. A fortes doses, les deux glucosides et plus spécialement l'adonivernoside peuvent produire la mort de l'animal par paralysie du centre respiratoire.

E.- ACTION SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE.-

Les glucosides que nous avons extraits de l'Adonis sont capables d'exercer, même chez l'animal sain, une action diurétique en ce sens que le rythme de la sécrétion urinaire est constamment accéléré pendant les quelques heures qui suivent leur introduction dans l'organisme.

Mais le mécanisme et l'importance de cette action diurétique sont différents pour chaque glucoside.

L'adonidoside possède une action diurétique expérimentale inconstante, dépendant uniquement des modifications cardio-vasculaires qu'il provoque, alors que l'adonivernoside semble posséder, outre cette action diurétique indirecte, une action diurétique directe, analogue à celle de la scille, et indépendante, dans une certaine

mesure, des variations de l'énergie cardiaque, de la pression artérielle et de l'état des vaisseaux.

F.- ACTION SUR LES MUSCLES LISSES.-

Pour déterminer l'action des glucosides de l'Adonis vernalis sur les muscles lisses, nous avons étudié les modifications que ces glucosides provoquent sur les mouvements de l'intestin isolé de chien, immergé dans le liquide de Tyrode. Dans ces conditions, les glucosides adonidiques produisent d'abord l'augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions, puis, si la dose est suffisante, la contracture de l'organe avec arrêt des mouvements. Cette action contracturante est de même ordre que celle produite par les glucosides digitaliques. L'intensité de cette action est différente pour les deux glucosides : pour l'adonidoside la dilution limite de la solution pouvant produire l'arrêt des mouvements rythmiques en contracture est 1/2.000.000. Pour produire ces mêmes phénomènes avec l'adonivernoside il faut des solutions dix fois plus concentrées : 1/200.000, l'activité de ce dernier glucoside sur l'intestin est comparable à celle de la strophantine.

- CONCLUSIONS GÉNÉRALES -

Nos recherches sur l'Adonis vernalis ont abouti à l'extraction de 2 substances glucosidiques qui, à notre avis, représentent toute l'activité physiologique de la drogue. Ces deux glucosides sont l'un soluble dans l'eau : l'adonidoside ; l'autre insoluble dans l'eau : l'adonivernoside. Ils existent dans l'Adonis vernalis sous la forme d'un complexe glucosidique formé environ de 2 parties d'adonidoside pour 1 partie d'adonivernoside. Nous avons poussé la purification de ces deux produits de telle sorte que leur activité cardio-toxique sur les animaux de laboratoire est constante. Ils sont donc très différents des principes actifs retirés antérieurement de l'Adonis, principes qui, comme les adonidines du commerce, sont des complexes très variables dans leur composition et par suite dans leur activité physiologique et thérapeutique.

L'adonidoside et l'adonivernoside exercent sur les différents appareils de l'organisme, des actions comparables entre elles, quant au sens dans lequel elles se manifestent, mais différentes cependant quant à leur intensité et à leurs modalités particulières. L'adonivernoside est la substance dont les effets prédominants s'exercent sur le système nerveux central (action neuro-sédative), sur la sécrétion urinaire (action diurétique directe). Son action cardiaque est moins intense que celle de l'adonidoside, mais semble plus durable.

L'action prépondérante de l'adonidoside s'exerce sur les muscles: coeur, vaisseaux, intestin.

Depuis la publication de notre travail, de nombreuses recherches physiologiques et thérapeutiques ont été effectuées sur les glucosides que nous avons extraits de l'Adonis vernalis. Elles ont confirmé nos conclusions et ont montré que par leurs effets cliniques les glucosides

de l'Adonis doivent être placés dans le groupe des grands médicaments cardiaques entre la digitaline et l'ouabaïne, l'adonivernoside étant plus spécialement un glucoside "digitalinique", alors que l'adonidoside est un glucoside "ouabaïnique" ; leur association réalise une synergie médicamenteuse particulièrement active en thérapeutique cardiaque.

VII.-

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE ET THÉRAPEUTIQUE DE LA PSEUDOCOCAÏNE DROITE

=========================

C.R. Acad. Sciences, t. 189)(1929), p. 872. - Ibid, p. 1321. - Bull. Soc. Thérap. 10e série, t. 34 (1929), p. 254-264. - C.R. Soc. Biol. t. 102 (1929), p. 1016. - Bull. Sc. Pharmacol. t. 37 (1930) (sous presse).

La pseudococaïne droite est une substance que l'on peut retirer des eaux mères de la préparation de la cocaïne ordinaire. WILLSTÄTTER au cours de ses admirables travaux sur la synthèse de la cocaïne et de ses isomères, réussit à préparer un corps identique au corps déjà retiré des eaux mères de la cocaïne, et montra que cette substance différait de la cocaïne officinale lévogyre non seulement par son action inverse sur la lumière polarisée (isomérie optique), mais aussi par l'orientation de sa formule dans l'espace (isomérie stéréochimique). GOTTLIEB qui, le premier, fit l'étude physiologique détaillée de cet isomère de la cocaïne, montra qu'il possédait des propriétés particulièrement intéressantes. Comme conclusion à cette étude pharmacologique, la firme de produits chimiques MERCK décida de préparer pour l'usage clinique un sel de pseudococaïne droite.

GOTTLIEB avait effectué ses essais physiologiques avec le chlorhydrate de pseudococaïne droite, la firme MERCK préféra à ce sel, le tartrate acide de pseudococaïne droite beaucoup plus soluble dans l'eau. C'est ce sel qui fut présenté au corps médical sous le nom de "Psicaïne".

Les recherches pharmacologiques et cliniques sur la Psicaïne furent très nombreuses, les résultats trouvés ne furent pas toujours concordants, certains même furent défavorables.

Il nous a paru particulièrement intéressant de reprendre, en collaboration avec le Dr. J. RÉGNIER, l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate de pseudococaïne droite déjà expérimenté par GOTTLIEB, en utilisant des méthodes et des animaux différents de ceux employés par le pharmacologiste allemand. Nous avons orienté nos recherches vers deux buts définis : 1°/ détermination de la toxicité de la pseudococaïne droite et de la cocaïne gauche et recherche de la variation de ses toxicités suivant le mode et la voie d'administration

utilisés.- 2/ détermination du pouvoir anesthésique local du corps étudié et comparaison avec celui de la cocaïne ordinaire.

A.- ESSAIS SUR LA TOXICITÉ DE LA PSEUDOCOCAÏNE DROITE ET COMPARAISON AVEC LA TOXICITÉ DE LA COCAÏNE OFFICINALE.-

Ces essais présentent un intérêt pratique tout particulier étant donnés les accidents toxiques qui peuvent survenir à la suite de l'emploi de la cocaïne officinale.

Les essais de toxicité ont été effectués sur des chiens anesthésiés par le chloralose.

Dans une première série d'expériences, nous avons déterminé la toxicité rapide, c'est à dire la dose minima par kilog qui tue en une seule injection. Cette dose léthale est semblable pour les deux isomères, elle est voisine de 0 gr.025 par kilog.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons déterminé la toxicité lente, par injections de doses relativement faibles, répétées à intervalles réguliers, plus ou moins fréquents. Dans cette seconde série d'essais interviendra un facteur nouveau : la destruction du toxique par l'organisme animal. La toxicité lente ainsi déterminée se rapprochera de la toxicité pratique réelle, c'est à dire de celle dont il faudra tenir compte quand on laissera à l'organisme la possibilité de détruire la substance toxique.

Dans un premier groupe d'essais, nous avons pratiqué des injections toutes les minutes ; dans un second groupe le temps qui sépare chaque injection a été porté à cinq minutes, pour faciliter la désintoxication par l'organisme. Il résulte de nos expériences que pour la cocaïne gauche, comme pour la pseudococaïne droite, la toxicité diminue à mesure que croît le temps que nous laissons à l'organisme pour se défendre. Mais pendant le même laps de temps l'organisme détruit plus de pseudococaïne droite que de cocaïne gauche.

La dose mortelle, en passant du rythme rapide au rythme lent est devenue pour le chlorhydrate de cocaïne gauche sensiblement 2 fois plus grande - pour le chlorhydrate de pseudococaïne droite, elle est devenue environ 5 fois plus grande. Donc si on laisse à l'organisme le temps de se défendre, il détruit 2,5 fois plus de pseudococaïne droite que de cocaïne gauche, la toxicité pratique réelle de la pseudococaïne droite est donc 2,5 fois plus faible que celle de la cocaïne ordinaire.

B.- DÉTERMINATION DU POUVOIR ANESTHÉSIQUE LOCAL DU CHLORHYDRATE DE PSEUDOCOCAÏNE DROITE ET COMPARAISON AVEC CELUI DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE GAUCHE.-

Nous avons effectué nos essais sur les muqueuses, sur les nerfs isolés et sur les troncs nerveux "in situ" :

1°/ Etude des anesthésies produites parvle chlorhydrate de pseudococaïne droite sur la cornée du lapin.-

Par cette méthode, nous avons constaté que le chlorhydrate de pseudococaïne droite produit une anesthésie de la cornée pratiquement semblable à celle que donne le chlorhydrate de cocaïne gauche. Une solution de chlorhydrate de pseudococaïne droite à 1 % est sensiblement équivalente à une solution de chlorhydrate de cocaïne gauche à 0,86 %.

2°/ Action produite par le chlorhydrate de pseudococaïne droite sur les fibres motrices du sciatique de grenouille.-

Nous avons utilisé pour ces essais une méthode basée sur les variations de la chronaxie nerveuse sous l'influence des substances anesthésiques locales.

Le chlorhydrate de pseudococaïne droite est sensiblement 20 fois plus actif sur les fibres motrices du sciatique de la grenouille, que le chlorhydrate de cocaïne gauche.

3°/ Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate de pseudococaïne droite sur les nerfs sensitifs.-

Nous avons mesuré l'activité anesthésique d'une part sur les fibres sensitives du sciatique de la grenouille, d'autre part sur les fibres sensitives du lingual du chien. Ces deux méthodes nous ont donné des résultats concordants, le chlorhydrate de pseudococaïne droite est 2,6 à 3 fois plus actif que le chlorhydrate de cocaïne gauche sur les fibres sensitives des nerfs isolés.

4°/ Essais comparés d'anesthésie sur les épinoches.-

De nombreux expérimentateurs ont utilisé les poissons comme animaux d'essais pour déterminer l'activité des anesthésiques locaux. En collaboration avec G. VALETTE nous avons employé cette méthode sur les épinoches pour comparer les pouvoirs anesthésiques de la pseudococaïne droite et de la cocaïne ordinaire.

Si on admet comme REGNARD que les phénomènes d'anesthésie généralisée produits sur les poissons par les anesthésiques locaux sont dus à l'action anesthésique locale de ces corps sur les nerfs branchiaux, la méthode d'anesthésie sur les poissons est similaire à celle qui utilise les nerfs sensitifs isolés et ces deux méthodes doivent donner des résultats concordants. Nos expériences ont confirmé cette hypothèse : en effet, sur les épinoches le chlorhydrate de pseudococaïne droite est plus actif que le chlorhydrate de cocaïne ordinaire ; si on prend comme unité le pouvoir anesthésique du produit officinal, le pouvoir anesthésique relatif du chlorhydrate de pseudococaïne droite est en moyenne 2,5 chiffre déjà trouvé comme rapport de l'activité des deux isomères sur les nerfs sensitifs.

5°/ Rachianesthésies comparées produites par le chlorhydrate de pseudococaïne droite et le chlorhydrate de cocaïne gauche, chez le chien.-

Malgré les résultats favorables obtenus, il nous a semblé cependant que les essais d'anesthésie que nous venons d'exposer étaient insuffisants pour donner une idée exacte du pouvoir anesthésique local clinique de la pseudococaïne droite. Avec les méthodes sur les nerfs isolés, nous mesurons en effet le pouvoir anesthésique absolu de l'anesthésique local étudié ; le pouvoir anesthésique réel pratique, dépend en effet non seulement des qualités anesthésiques absolues du corps injecté, mais encore de sa diffusibilité plus ou moins grande et de sa destructibilité plus ou moins rapide par l'organisme. Or nous avons vu que la pseudococaïne droite, dans les mêmes conditions expérimentales, est détruite 2,5 fois plus vite que son isomère officinal, par l'organisme animal. Quelle influence cette destruction plus rapide exercera-t-elle sur le pouvoir anesthésique pratique de la pseudococaïne droite, c'est ce que nous avons cherché à connaître, en étudiant directement les anesthésies des troncs nerveux telles qu'elles se présentent en clinique, nous avons choisi pour ce faire la rachianesthésie chez le chien.

Notre technique est basée sur la production de modifications réflexes motrices, respiratoires et cardio-vasculaires, par l'excitation électrique du bout central du sciatique chez le chien chloralosé. L'injection intrarachidienne d'un anesthésique local provoque la disparition plus ou moins rapide et durable de ces phénomènes réflexes. Nous avons comparé entre elles nos expériences en tenant compte de la durée de l'anesthésie complète, la fin de l'anesthésie médullaire étant marquée par la réapparition des réponses réflexes.

Nous avons ainsi obtenu des résultats extrêmement voisins pour la pseudococaïne droite et la cocaïne gauche ; la rachianesthésie est de même durée pour les deux corps lorsque les quantités d'anesthésiques injectées par kilog sont identiques.

En anesthésie rachidienne, le chlorhydrate de pseudococaïne droite possède donc le même pouvoir anesthésique que le chlorhydrate de cocaïne ordinaire.

C.- ESSAIS CLINIQUES SUR LA PSEUDOCOCAINE DROITE : ABSENCE DE POUVOIR STUPÉFIANT.-

En même temps que nous poursuivions nos recherches pharmacodynamiques, nous avons fait procéder à des essais cliniques pour déterminer si la pseudococaïne droite possédait comme son isomère un pouvoir stupéfiant. Nous avons recherché de quelle utilité cette substance pouvait être au cours des cures de désintoxication des cocaïnomanes.

Des observations que nous avons pu recueillir à ce sujet nous pouvons conclure :

1°/ que la pseudococaïne droite semble dépourvue de pouvoir stupéfiant.

Elle ne produit ni euphorie, ni excitation, ni accoutumance, ni état de besoin.

2°/ que la pseudococaïne droite peut être utilement employée pendant le sevrage des cocaïnomanes.

Elle permet de diminuer, puis rapidement de supprimer la dose quotidienne de cocaïne sans provoquer les troubles pénibles du sevrage, suppression qui entraîne la disparition des symptômes nerveux caractéristiques de l'intoxication cocaïnique chronique.

- CONCLUSIONS GÉNÉRALES -

De notre étude pharmacodynamique et de nos recherches cliniques sur la pseudococaïne droite, nous pouvons conclure :

1°/ que la toxicité réelle, pratique de la pseudococaïne droite est 2,5 fois plus faible que celle de son isomère officinal, différence qui résulte de la destruction plus rapide de la pseudococaïne droite par l'organisme animal ;

2°/ que l'anesthésie réelle, clinique de la pseudococaïne droite est égale à celle de la cocaïne ordinaire, comme le montrent les résultats fournis par les méthodes expérimentales d'anesthésie des muqueuses (cornée du lapin) et des troncs nerveux (rachianesthésie chez le chien).

Sur les nerfs sensitifs isolés (sciatique de la grenouille, lingual du chien, nerfs branchiaux des épinoches) l'activité anesthésique absolue de la pseudococaïne droite est en moyenne 2,5 plus grande que celle de la cocaïne ordinaire ;

3°/ que la pseudococaïne droite est dépourvue de pouvoir stupéfiant : non seulement elle ne provoque ni troubles psychiques, ni état de besoin, mais encore elle permet de pratiquer une désintoxication facile et rapide des cocaïnomanes.

Pour toutes ces raisons, il n'est pas téméraire de penser que le chlorhydrate de pseudococaïne droite est appelé à occuper une place très importante parmi les anesthésiques locaux et à se substituer peu à peu à son isomère le chlorhydrate de cocaïne officinal.